

W odpowiedzi na uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM-DS-4350-06-2012, dotyczącej produktu leczniczego Egiramlon, konieczne wydaje się zaznaczenie, iż analiza weryfikacyjna Agencji (AWA) nie jest jedynie audytem analiz wnioskodawcy, ale przede wszystkim ma na celu stwierdzenie ograniczeń, tak przyjętych w analizie założeń i rozwiązań, jak i samego problemu decyzyjnego.

Niepewność we wnioskowaniu na podstawie wyników z przedłożonych analiz oraz uwagi Agencji odnoszące się do ograniczeń, niejednokrotnie nie wynikają bezpośrednio z nieprawidłowości w samych analizach HTA, a przede wszystkim z braku dostępu do niezbędnych danych umożliwiających jednoznaczną decyzję refundacyjną.

**Uwagi Centrum HTA:**

Uwaga	Komentarz Agencji																								
1.	<p>Agencja podtrzymuje uwagi podniesione w analizie weryfikacyjnej Agencji.</p> <p><b>Tabela 1. Przykładowe wartości generowane przy użyciu modelu wnioskodawcy</b></p> <table border="1" data-bbox="300 846 1396 1550"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 846 834 1010">Założenia modelu: Grupa limitowa: osobna grupa limitowa Komparator: Terapia skojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna</th> <th data-bbox="834 846 1074 1010">Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy</th> <th data-bbox="1074 846 1396 1010">Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1010 834 1048">Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1010 1074 1048">■■■ PLN</td> <td data-bbox="1074 1010 1396 1200" rowspan="4" style="background-color: red; text-align: center; vertical-align: middle;"><b>107 045 PLN</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1048 834 1086">Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1048 1074 1086">■■■ PLN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1086 834 1124">Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1086 1074 1124">■■■ PLN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1124 834 1200">Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1124 1074 1200">■■■ PLN</td> </tr> <tr> <th data-bbox="300 1200 834 1364">Założenia modelu: Grupa limitowa: Grupa limitowa 41.0 Komparator: Terapia skojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna</th> <th data-bbox="834 1200 1074 1364">Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy</th> <th data-bbox="1074 1200 1396 1364">Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej</th> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1364 834 1402">Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1364 1074 1402">■■■ PLN</td> <td data-bbox="1074 1364 1396 1550" rowspan="4" style="background-color: green; text-align: center; vertical-align: middle;"><b>105 801 PLN</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1402 834 1440">Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1402 1074 1440">■■■ PLN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1440 834 1478">Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1440 1074 1478">■■■ PLN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1478 834 1550">Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,</td> <td data-bbox="834 1478 1074 1550">■■■ PLN</td> </tr> </tbody> </table> <p>Mając na uwadze powyższe niespójne wyniki modelu obliczeniowego wnioskodawcy, analitycy Agencji podjęli się przeprowadzenia obliczeń własnych we wspomnianym w AWA zakresie (testowano wartości wejściowe bieżącej CZN preparatu Egiramlon) w celu wyznaczenia CZN przy której parametr ICUR oraz ICER równy jest, bądź nie większy niż 105 801 PLN/QALY (dokładność parametru wejściowego CZN do 3-ciego miejsca po przecinku).</p> <p>Porównanie kosztu stosowania leku interwencji ocenianej oraz komparatora (o najkorzystniejszym CUR/CER), bez uwzględnienia efektów zdrowotnych wynika z zapisów Ustawy o refundacji (art. 13 ust. 3). Pomimo, iż ww. przepis stoi w sprzeczności z zapisami Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych (§ 5 ust. 6 pkt. 3), do wyliczenia cen progowych w obliczeniach własnych Agencji wypełniono przepisy aktu wyższego rzędu.</p>	Założenia modelu: Grupa limitowa: osobna grupa limitowa Komparator: Terapia skojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna	Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy	Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej	Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	<b>107 045 PLN</b>	Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	Założenia modelu: Grupa limitowa: Grupa limitowa 41.0 Komparator: Terapia skojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna	Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy	Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej	Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	<b>105 801 PLN</b>	Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN
Założenia modelu: Grupa limitowa: osobna grupa limitowa Komparator: Terapia skojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna	Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy	Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej																							
Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	<b>107 045 PLN</b>																							
Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
Założenia modelu: Grupa limitowa: Grupa limitowa 41.0 Komparator: Terapia skojarzona: ramipryl + amlodypina Perspektywa: wspólna	Progowa CZN preparatu Egiramlon otrzymana na podstawie modelu wnioskodawcy	Zwracany wynik ICUR [zł/QALY] po wprowadzeniu otrzymanej ceny progowej																							
Egiramlon 5 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN	<b>105 801 PLN</b>																							
Egiramlon 5 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
Egiramlon 10 mg + 5 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
Egiramlon 10 mg + 10 mg, ramipryl + amlodypina,	■■■ PLN																								
2.	<p>W AWA, podobnie jak w BIA wnioskodawcy, nie doprecyzowano tej kwestii w opisie; domyślnie jednak analizowane wielkości populacji (w oparciu o które różnicowano scenariusze skrajne) w scenariuszach istniejącym i nowym powinny być tożsame.</p>																								

<b>3.</b>	Podtrzymuje się stanowisko z AWA.
<b>4.</b>	W przypadku braku badań RCT dowodzących wyższości leku nad komparatorami, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji i art. 5 ust. 6 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań dla analiz, w AE należy przedstawić CURy bądź CERy dla każdej z technologii oddzielnie. Szacowanie inkrementalnych współczynników było w tym przypadku nieuprawnione, jako bardzo mało wiarygodne. Agencja ponadto podtrzymuje stanowisko, iż model nie powinien uwzględniać zależności (zastosowanie modyfikatorów w porównaniu wielolekowym) pomiędzy interwencjami pochodzących z heterogenicznych badań.
<b>5.</b>	Uwagę przyjęto.
<b>6.</b>	W AWA uwzględniono tę kwestię jako ograniczenie analizy, nie zarzut.
<b>7.</b>	Uwagę przyjęto.
<b>8.</b>	W ramach AWA odnaleziono badania oceniające stopień compliance leków hipotensyjnych stosowanych pod postacią terapii skojarzonej i preparatu złożonego, do których wnioskodawca się nie odniósł, posługując się tylko, niepewnymi z założenia, wynikami ankiety przeprowadzonej wśród 5 lekarzy.
<b>9.</b>	Przyjęcie takich założeń stanowi ograniczenie analizy. Wydaje się poza tym, iż ryzyko udaru po udarze jest znacząco wyższe niż bez takiego incydentu w wywiadzie.
<b>10.</b>	Pierwotnie, w AW nie wyjaśniono sposobu kalkulacji tego wskaźnika, stąd uwaga w AWA.
<b>11.</b>	Zgodnie z Wytocznymi HTA Agencji, opinie ekspertów odznaczają się najniższą wiarygodnością spośród dowodów naukowych, zatem opieranie na nich założeń stanowi stwierdzone ograniczenie analizy.
<b>12.</b>	Przyjmowanie arbitralnych założeń zawsze stanowi ograniczenie analizy. W AW przyjęto takie założenia dla RR wystąpienia innego CVD po udarze, innego CVD po innym CVD oraz RR wystąpienia obrzęków dla Egiramlonu vs komparatory inne niż amlodypina z uzasadnieniem braku danych.
<b>13.</b>	Uwagę przyjęto.